



Licenciatura En Enfermería.
4° cuatrimestre

Matrícula: 422419049

Fisiopatología I.

Análisis Hemostasia Covid-19

E.L.E.: Allyn Gabriela Farfan Córdova.

Catedrático: Dra. Daniela Rubí Flores Vázquez.

Tapachula, Chiapas de Córdova y Ordoñez.

28/11/20

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA Y SU ALTERACIÓN POR COAGULOPATÍA EN COVID-19

INTRODUCCIÓN: FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

La hemostasia tiene la función de mantener la sangre fluyendo en los vasos sanguíneos, de los cuales dependen los mecanismos anticoagulantes, la coagulación y la misma disolución de un coágulo.

Su estudio se divide en las siguientes fases:

1.- Fase vascular: El endotelio produce moléculas antitrombóticas, es decir que éstas, hasta cierto punto son capaces de evitar que se formen coágulos en la sangre, al mismo tiempo que sintetiza células antiplaquetarias e inflamatorias.

- Lo primero que sucede después de la ruptura de un vaso sanguíneo es la vasoconstricción, esto evita una mayor pérdida de sangre.

- El endotelio al romperse, libera el factor "Von Willebrand" (vWF), esto es para que las plaquetas se activen, también se libera un factor tisular (TF) para así iniciar la coagulación.

2.- Hemostasia primaria: En esta fase intervienen las plaquetas. Cuando el endotelio se rompe queda expuesta a la colágena, lo cual hace que las plaquetas se activen y se adhieran a ella con ayuda del vWF a través de una glucoproteína contenida en su membrana.

Al activarse las plaquetas forman prolongaciones de las mismas y las glucoproteínas se acoplan para permitir la adhesión y agregación.

3.- Hemostasia secundaria: En esta fase hay una formación del coágulo secundario o definitivo.

- El TF liberado por el endotelio se requiere para activar la coagulación mediante vía extrínseca. El TF activa el factor VII, luego ambos activan a los factores IX Y X.

* Un factor de coagulación activado se representa con una "a" al final del número.

- El factor Xa unido al Va producen microdosis de trombina (Enzima que cataliza la transformación del fibrinógeno en fibrina durante la coagulación)

- La trombina activa los factores V, XI y XIII de la coagulación y también al factor VIII al separarlo del vFW entre los cuales se mantienen unidos en el plasma.

- El factor IXa y el VIIIa activan el factor X, para que el Xa y su cofactor Va generen macrodosis de trombina, es decir, dosis mayores.

4.- Regulación antitrombótica: El inhibidor del factor tisular (TFI) se une con el factor Xa y ambos inhiben al TF, pudiendo prevenir la formación de trombina.

La antitrombina (AT) inhibe a la trombina y su función aumenta uniéndose a glucosaminoglucano (GAG).

5.- Fibrinolisis: este proceso es cuando el coágulo se disuelve. La fibrina surge a partir del plasminógeno por el activador tisular de plasminógeno (t-PA) otro activador de ella es la urokinasa (u-PA). La plasmina da lugar a derivados del fibrinógeno como a la fibrina estable, dando lugar a los dímeros-D los cuales están presentes en la circulación plasmática, cualquier proceso que cause un incremento de trombina podría formar pequeñas cantidades de fibrina y formar dímeros-D (ej.: cáncer, embarazo o inclusive conforme avanza la edad).

DESARROLLO

INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y RESPUESTA INMUNOLÓGICA

CARACTERÍSTICAS DEL SARS-COV-2

Pertenece a la familia Coronaviridae y se sugiere que pudo haber sido extraído del murciélago siendo este su reservorio natural.

Posee un ARN de cadena sencilla que marca las proteínas no estructurales para replicarse: glucoproteína transmembranal S de espinas, proteína E de envoltura, proteína M de membrana y proteína N de nucleocápside) así como también otras proteínas accesorias.

INFECCIÓN POR EL SARS-COV-2

Se transmite a través de la vía inhalada y este ingresa a las células gracias a la proteína con espinas que estos contienen. La entrada de éste depende la relación de S1 (dominio superficial) y de la angiotensina 2 (ACE2): esta es localizada principalmente en los neumocitos (endotelio y macrófagos). Al interactuar S1 con ACE2 se procesan las proteínas S por medio de la serin proteasa transmembranal tipo 2 (TMPRSS2) así favorece y permite la fusión de la envoltura viral con la membrana celular formando endosomas que sería el medio por el cual ingresa el virus, dentro de las células la activación de otras proteasas favorece la liberación del genoma viral al citoplasma, seguido de esto comienza la replicación viral y el daño celular inicial.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA FRENTE AL SARS-COV-2

Sabiendo que es una nueva patología, hasta el momento se ha estudiado que la respuesta inmune inicia con la liberación de citocinas por las células epiteliales del sistema respiratorio, estas producen inflamación que atrae y activa a linfocitos T CD4+ con respuesta predominante de TH1.

Los linfocitos T CD8. Eliminan células infectadas; y los macrófagos alveolares y de otros sitios del sistema respiratorio eliminan a los virus neutralizados y células apoptóticas, también existen anticuerpos que pueden luchar contra los virus.

Se dice que existe una reacción de este coronavirus con otros, que podría producir una respuesta de protección.

Durante el proceso de esta patología se genera infiltración de macrófagos, también hay linfocitopenia.

Las células del sistema inmune innato producen una tormenta de citocinas, lo cual afecta a otros órganos y sistemas, entre ellos se encuentra el endotelio vascular sistémico lo cual lleva al paciente a complicaciones como la coagulopatía.

Los neutrófilos hacen trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), estas son redes de cromatina, DNA, proteínas antimicrobianas, enzimas oxidantes expulsadas por los neutrófilos que les sirven para reconocer las infecciones; aunque también las NETs podrían propagar la inflamación y generar trombosis microvascular; se relaciona el exceso de NETs con los casos severos de covid-19. Se reconocen como marcadores de las NETs valores en plasma más altos de complejos de mieloperoxidasa-DNA e histona 3 citrulinada.

Todos estos procesos están relacionados con mayor riesgo de complicaciones respiratorias y trombóticas mortales; un exceso de neutrófilos se asocia a mayor gravedad.

Además de esto, las plaquetas realizan un proceso como consecuencia del daño endotelial causado, lo que contribuye a que los neutrófilos en los alveolos se activen y esto produce en mayor cantidad trombosis e inflamación.

EVIDENCIA CLÍNICA DE COAGULOPATÍA EN COVID-19

Las alteraciones de hemostasia observadas en esta patología son principalmente trombóticas y pueden presentarse en arterias, venas y microcirculación, incluso en pacientes con tratamiento anticoagulante podría observarse este proceso.

* Trombosis: proceso hemostásico que produce formación de trombos que obstruyen el flujo sanguíneo local.

* Embolia: Ocurre cuando el trombo (anteriormente mencionado) se desprende del sitio de donde este se produjo, recorre el torrente sanguíneo y obstruye un vaso sanguíneo en otro tejido u órgano.

TROMBOSIS Y EMBOLIA PULMONAR

En diversos estudios se encontró que los pacientes con Covid-19 sufren de trombosis, embolia pulmonar o daño endotelial y endotelitis.

Aunque los resultados arrojados sugieren que existe una alta prevalencia de trombosis pulmonar sin antecedentes de trombosis venosa relacionados con la microtrombosis diseminada y el depósito de fibrina, lo que produce una desregulación de la hemostasia e inicia en el pulmón y posteriormente se extiende al resto del organismo.

TROMBOSIS EN CORAZÓN

Se hicieron estudios que arrojan que la lesión podría ser debido a una miocarditis, hipoxemia debido al daño pulmonar, trombosis coronaria microvascular, endotelitis, regulación negativa de ACE2, inflamación, estrés y ruptura de las coronarias.

TROMBOSIS EN CEREBRO

En estudios se observa que algunos pacientes han sufrido alteraciones neurológicas: isquemia aguda, EVC y trombosis del seno venoso central.

Estos mismos sugieren que el virus podría llegar al cerebro gracias al transporte mediante los axones, a través de la lamina cribosa del etmoides (correlacionado a la anosmia) y así infectar células cerebrales que contengan receptores ACE2.

Otros estudios consideran que los EVC pudiesen ser por el daño sistémico que disminuye ACE2 y conlleva la vasodilatación, la neuroinflamación, el estrés oxidante y la respuesta trombótica.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Estudios proponen que la TVP debería ser considerada signo clínico de Covid-19.

TROMBOSIS ARTERIAL

Estos eventos son principalmente tromboembólicos venosos e infartos al miocardio. Aunque también pudiese desarrollarse trombosis arterial periférica aguda.

TROMBOSIS EN EL EMBARAZO

Se reporta riesgo mayor de aborto espontáneo, preeclampsia, parto prematuro y muerte fetal. Los estudios de las placentas de dichas pacientes han sido estudiados y reportan datos de mala perfusión vascular como arteriopatía decidual y trombos intervellosos, esta lesión placentaria refleja anomalías en la oxigenación en espacio intervelloso y está asociado con el riesgo de morbilidad perinatal.

Se ha observado también trombosis en los vasos placentarios de circulación fetal.

FISIOPATOLOGÍA DE LA COAGULOPATÍA EN COVID-19

Como ya se mencionó anteriormente: la enfermedad comienza cuando el virus Sars-CoV-2 se une a la ACE2 de neumocitos y células endoteliales ocasionando daño celular.

Otra enzima de este sistema llamada ACE produce angiotensina II, ocasionando vasoconstricción e inflamación, aunque también la ACE2 podría producir angiotensina 1-7 ocasionando vasodilatación y liberación de procesos anticoagulantes por el endotelio.

Durante la infección de este virus se disminuye la ACE2 y se pierde el efecto vasodilatador y anticoagulante antes mencionado por lo que el riesgo de padecer trombosis es mayor.

La endotelitis es caracterizada por disfunción, lisis y muerte endotelial, esto produce un estado protrombótico, es así como los pacientes con comorbilidades como diabetes e hipertensión tienen un aumento al riesgo de padecer trombosis debido a la disfunción endotelial antes provocada.

En algunos estudios se demostró que las plaquetas contienen diversas proteínas que contienen P-selectina aún en reposo se activan y forman relaciones leucocito-plaquetas.

Las plaquetas activadas liberan factor plaquetario 4 (PF-4) lo que atrae y activa a neutrófilos, estos responden formando NETs; estas permiten que los eritrocitos se unan a plaquetas activadas favoreciendo la formación de trombos, provocando una microtrombosis local en el pulmón. Los ácidos nucleicos e histonas de las NETs son capaces de activar la vía intrínseca de la coagulación aumentando la formación de trombina y provocando la trombosis.

Al intentar detener la infección la inflamación activa el depósito de fibrina intraalveolar lo que hace más difícil el intercambio gaseoso, es así como se relaciona con la gravedad de la enfermedad.

Posterior a este proceso puede generarse isquemia lo que favorece la angiogénesis, agravando la enfermedad porque esto ocasiona la entrada de más células inflamatorias, aunque también hay posibilidad de que ayude a descongestionar otras zonas inflamadas.

Los altos niveles de citocinas se relacionan con la gravedad de esta enfermedad ya que dañan al endotelio local y sistémico provocando que este se vuelva más sensible a los mecanismos procoagulantes, lo que produce un círculo sin fin volviendo a favorecer la inflamación tanto como la trombosis; por lo cual esto podría llegar a causar daño renal, intestinal, EVC, isquemia en extremidades, falla orgánica múltiple y en niños un síndrome parecido a la enfermedad de Kawasaki.

* La enfermedad de Kawasaki es una afección rara que en general ataca a niños pequeños. También se conoce como síndrome de Kawasaki y síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos. Es un tipo de vasculitis, o inflamación de los vasos sanguíneos.

Los estudios de laboratorio que han indicado coagulopatías en pacientes con Covid-19 coinciden en: el tiempo de protrombina (TP) pudiendo ser normal o prolongado en los casos graves, hiperfibrinogemia y aumento de dímeros-D extremadamente elevados, estos últimos son considerados un pronóstico de mortalidad en los pacientes ya que se asocia a la incapacidad del sistema fibrinolítico para retirar la cantidad de fibrina intravascular y lo que se encuentra dentro de los alveolos pulmonares.

En esta enfermedad el fibrinógeno se mantiene elevado y los niveles de plaquetas al inicio están normales, posteriormente marca valores bajos, pero aun dentro de lo normal, solo en los casos mas graves las plaquetas disminuyen a niveles que se consideran fuera del rango normal.

CONCLUSIÓN

La hemostasia es el conjunto de los fenómenos fisiológicos que concurren a la prevención y detención de las hemorragias.

Esta participa en la reparación de la brecha vascular y, de manera general, se encarga del mantenimiento de la integridad de los vasos, que mediante un proceso complejo cumple dos funciones principales: 1) mantener la sangre en un estado líquido, fluido que permita la circulación en los vasos sanguíneos; 2) suprimir la salida de sangre desde el espacio intravascular a través de un vaso lesionado (con pérdida de la continuidad).

Las consecuencias de una «falla» en este sistema son: trombosis o hemorragias. Para su estudio la dividimos en: fase vascular, hemostasia primaria/ secundaria, regulación antitrombótica y fibrinólisis.

Las coagulopatías en Covid-19 son principalmente causadas por daño endotelial local y sistémico, activando las plaquetas, provocando trombosis e insuficiencia de fibrinólisis, este daño celular también produce inflamación con formación de las redes NETs, generando una tormenta de citosinas promoviendo el daño endotelial y la coagulación generando un ciclo repetitivo de inflamación – trombosis.